



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Olmesartan verlängert das Intervall bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern

Woitzek, Katja

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000568>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-49836>

Journal Article

Originally published at:

Woitzek, Katja (2011). Olmesartan verlängert das Intervall bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern. *Praxis*, 100(13):805-806.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000568>

Horten Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer, Zürich

Olmesartan verlängert das Intervall bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern

Bibliographie

Haller H, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917.

Frage

Kann Olmesartan einer Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern vorbeugen oder deren Auftreten verzögern?

Hintergrund

Die diabetische Nephropathie ist eine häufige Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz bei Diabetikern. Der Verlauf der Nierenfunktionsverschlechterung ist zudem abhängig von der Höhe des Blutdrucks, weswegen die aktuellen Richtlinien eine Blutdruckeinstellung bei Diabetikern mit bestehender Niereninsuffizienz von unter 130/80 mmHg empfohlen. Zudem wird die Quantifizierung von Albumin, das als verlässlicher Indikator für das Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie gilt, empfohlen. Es ist bekannt, dass das Renin-Angiotensin-System bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz Stadium 3 oder 4 und Mikro- oder Makroalbuminurie verstärkt aktiviert ist. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB) vermögen bei diesen Patienten den weiteren Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zu verzögern sowie die Albuminausscheidung zu verringern. Bekannt ist ausserdem, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern bei Hypertonikern ohne Niereninsuffizienz oder Mikroalbuminurie den Beginn einer Mikroalbuminurie verzögern. Eine frühzeitige Therapie mit einem Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wie einem ARB könnte daher auch bei

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von Nutzen sein. Daher wird in dieser Studie (ROADMAP) untersucht, ob eine Therapie mit Olmesartan in einer Dosierung von 40 mg täglich das Auftreten einer Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor und Normoalbuminurie verzögert oder verhindert.

Einschlusskriterien

- Patienten mit Typ-2-Diabetes und Normoalbuminurie (Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient [mg/g] bei Frauen <35 und bei Männern <25)
- Mindestens ein weiterer vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktor

Ausschlusskriterien

- Medikamentöse Therapie mit einem ARB oder ACE-Hemmer innerhalb der letzten 6 Monate
- Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate
- Schwere Hypertonie (systolischer Blutdruck >200 mmHg oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg)
- Kreatininclearance <30 ml/min oder bekannte Nephroangiopathie

Studiendesign und Methode

Randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Multizenterstudie

Studienort

262 Zentren in 19 europäischen Ländern

Intervention

- Gruppe 1: Studiengruppe: 40 mg Olmesartan täglich
- Gruppe 2: Kontrollgruppe: Placebo
- Bei jeder Follow-up-Visite wurden jeweils ein Urintest auf Mikroalbuminurie und eine automatisierte Blutdruckmessung durchgeführt (verwendeter Blutdruck für die Studie war der Mittelwert aus 3 gemessenen Blutdruckwerten während der Visite).
- Bei einem Blutdruck $>130/80$ mmHg sollte eine Anpassung der antihypertensiven Therapie (ausser diejenige mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) vorgenommen werden.
- Während der Studie war eine Therapie mit einem anderen Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (ausser Olmesartan) nicht erlaubt.

Outcome

- Primärer Outcome: Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie (gemessen im Spot-Urin und bestätigt durch mind. 1 positiven von 2 durchgeführten Bestätigungstest innerhalb von 2 Wochen nach dem initialen positiven Test)
- Sekundärer Outcome: Zusammengesetzt aus kardiovaskulären Ereignissen, renalen Ereignissen und kardiovaskulärer Tod

Resultat:

- Es wurden 4449 Patienten rekrutiert, mittleres Alter 58 Jahre, mittlere Diabetes-Typ-2-Dauer 6.1 Jahre, mittlerer HbA_{1c}-Wert 7.7%, mittlerer systolischer Blutdruck bei Studienbeginn

136 mmHg, mediane Follow-up-Zeit 3.2 Jahre

- 80% der Patienten in der Olmesartan und 71% in der Placebogruppe erreichten den Zielblutdruck <130 mmHg systolisch nach 48 Monaten.
- Der Blutdruck war während der Studie in der Olmesartangruppe niedriger.
- In der Olmesartangruppe entwickelten weniger Patienten eine Mikroalbuminurie, das Zeitintervall bis zum Einsetzen einer Mikroalbuminurie wurde hinausgezögert.
- Signifikant höhere kardiovaskuläre Todesrate in der Olmesartangruppe (15 versus 3 Patienten), zum grössten Teil aufgrund eines tödlichen Myokardinfarktes oder eines plötzlichen Herztodes, vermehrt in der Subgruppe mit bekannter Koronarer Herzkrankheit [KHK] (11 vs. 1 Patienten). Bei diesen Patienten war ein erhöhtes Risiko verbunden mit hoher Blutdrucksenkung, niedrigen oder sehr hohen systolischen Blutdruckwerten (keine Interaktion mit diastolischem Blutdruck).
- Niedrigere Anzahl an nichttödlichen Myokardinfarkten bei Patienten ohne vorbestehende KHK.
- Faktoren, welche gemäss einer post-hoc-Analyse das Ansprechen von Olmesartan positiv beeinflussen: Blutdruck >135 mmHg systolisch, HbA_{1c} $<7.3\%$, GFR <83.79 ml/min/1.73m², Albumin-Kreatinin-Quotient >4
- Kein Unterschied bzgl. renalere Komplikationen zwischen beiden Gruppen
- Mehr medikamentenabhängige unerwünschte Nebenwirkungen in der Olmesartangruppe (v.a. symptomatischer niedriger Blutdruck, Schwindel)

Kommentar

- Olmesartan verzögert das Auftreten einer Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern, auch bei gut (gemäss

aktuellen Empfehlungen) eingestellten Blutdruckwerten

- Höhere kardiovaskuläre Mortalität in der Olmesartangruppe bei Patienten mit bekannten koronarer Herzkrankheit bei starker Blutdrucksenkung wahrscheinlich auf die Blutdrucksenkung und nicht direkt auf Olmesartan zurückzuführen. Für ARB konnte in mehreren Studien insgesamt ein Nutzen bei KHK-Patienten nachgewiesen werden. Auch in der ONTARGET- und der INVEST-Studie wurde aber bei Patienten mit einem Blutdruck <120 mmHg systolisch eine höhere kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit KHK beobachtet.
- Patienten mit einer verminderten GFR <83.8 ml/min/1.73m² und einem höheren Blutdruck könnten einen grösseren Benefit von einer Olmesartantherapie haben (frühere Studien [HOPE, ADVANCE, DIRECT, TRANSCEND] konnten ebenfalls einen grösseren Benefit durch Einsatz eines Hemmers des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Auftreten einer Mikroalbuminurie bei Diabetikern zeigen, je höher der Blutdruck war; Trend bzgl. der GFR analog zu den Resultaten aus TRANSCEND).
- Limitationen: Kurze Beobachtungsdauer, hohe Studienabbruchrate (ca. 23%)

Korrespondenzadresse

Dr. med. Katja Woitzek
Horten-Zentrum für praxisorientierte
Forschung und Wissenstransfer
Universitätsspital
Pestalozzistrasse 24
8091 Zürich

katja.woitzek@usz.ch